

Hur påverkar X-inaktivering mig eller mitt barn?

Effekterna av X-inaktivering beror på om en X-kromosom bär på en genetisk förändring med klinisk betydelse. För nästan alla patogena X-kromosomgenvarianter som identifierats (fram till 2019), förväntas alla pojkar och män som ärver en sådan variant att påverkas av den genetiska förändringen. Symptombilden och svårighetsgraden av symtom hos flickor och kvinnor med samma X-kromosomgenvariant kan dock variera avsevärt, beroende på deras eget unika X-inaktiveringsmönster, dvs vilken X-kromosom som "tystats ner". En del flickor och kvinnor har inga eller bara milda symtom, medan andra kan vara mer påverkade.

En flicka eller kvinna som har en sjuksdomsframkallande X-kromosomvariant, men som inte verkar ha några symtom kan beskrivas som en bärare. Hon kan ha en skev X-inaktivering som gynnar inaktivering av den X-kromosom som bär på varianten. Om hon för varianten vidare till en son kommer han att drabbas. Om varianten förs vidare till en dotter beror hennes symtom på hennes eget unika X-inaktiveringsmönster. Hon kan vara bärare eller få milda, måttliga eller svåra symtom.

Aneuploidi för X-kromosomen: Vissa personer, såväl män som kvinnor, har **en eller flera extra X-kromosomer**. Forskning har visat att när det här inträffar så inaktiveras alla X-kromosomer utom en. Man tror att en kraftig skev X-inaktivering kan bidra till de symtom som drabbar personer med extra X-kromosomer. Antalet och typen av gener som förblir aktiva på de inaktiverade X-kromosomerna kan också påverka symptombilden.

Translokation med en X-kromosom: Hos vissa personer har en del av en X-kromosom brutits loss och förflyttats till en autosom (kromosomerna 1–22, **kromosom X; autosom translokation**). Symtomen kan variera beroende på om translokationen är **balanserad** (när inget genetiskt material har gått förlorat och/eller duplicerats) eller **obalanserad** (när genetiskt material har gått förlorat och/eller duplicerats) samt beroende på om **X-inaktiveringscentrum (XIC)** tystar den autosomala kromosomen och hur mycket X-kromosom som saknas eller inte längre tystas ner som skulle skett normalt.

Vissa flickor och kvinnor med en **obalanserad X:autosomal translokation** kan till exempel ha en mycket stor duplikation av autosomalt DNA, men eftersom den är belägen på samma kromosom som **XIC** tystas de extra generna ner och symtomen kan då bli mycket mildare än vad som skulle förväntas hos någon med enbart duplikationen. På samma sätt kan en del flickor och kvinnor med **balanserade X:autosomala translokationer** påverkas trots att inget genetiskt material har gått förlorat eller tillkommit, på grund av att **XIC** tystar ner gener på den aktuella autosomen.

Ett antal informationsguider om translokation finns fritt tillgängliga på Uniques-webbplats www.rarechromo.org.

Test avseende X-inaktivering

Det vanligaste testet för att undersöka X-inaktiveringsmönster kallas **metyleringsanalys** (analys av tillägg av kemiska grupper). DNA extraheras från ett blodprov och metyleringsstatus för en eller flera gener på X-kromosomen analyseras. Genmetylering undertrycker (bromsar eller stoppar) vanligtvis genaktivitet och kan därför användas som en indikation på vilken X-kromosom som har inaktiverats och i vilken andel.

X-inaktiveringstester utförs vanligtvis på det genetiska material som finns i blodprover. Eftersom X-inaktiveringen varierar mellan olika vävnader betyder ett icke-skevt inaktiveringsresultat i blod inte nödvändigtvis att det inte finns en signifikant skev X-inaktivering i andra organ, t.ex. hjärnan, där X-bundna gener uttrycks i hög grad. Inaktiveringsförhållanden för två X-kromosomer på mellan 50:50 och 79:21 anses tyda på slumpmässig X-inaktivering, medan förhållanden på mellan 80:20 och 100:0 tyder på skev X-inaktivering.

Information Nätverk Stöd



Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Road West,
Oxted, Surrey. RH8 9EE. Storbritannien.
Tel +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org

Gå med i UniqUe för familjelänkar, information och support (på engelska). UniqUe är en välgörenhetsorganisation utan statlig finansiering, som helt består av donationer och bidrag. Om du kan, gör en donation via vår webbplats på www.rarechromo.org/donate Snälla hjälp oss att hjälpa dig!

Centrum för sällsynta diagnoser (karolinska.se) 
<https://www.karolinska.se/for-vardgivare/>
karolinska-universitetslaboratoriet/centrum-for-sallsynta-diagnoser/

Denna broschyr ersätter inte personlig medicinsk konsultation och vägledning. Familjer bör konsultera en medicinskt kvalificerad kliniker i alla frågor som rör genetisk diagnos, handläggning och hälsa. UniqUe och CSD gör sitt bästa för att granska publicerade guider och vid behov ändra befintlig information.

Den här broschyren har sammanställts av UniqUe och granskats av dr Jessica Radley, MSc, MRCP (UK), Speciality Registrar in Clinical Genetics, Birmingham Womens' NHS Foundation Trust Storbritannien. Version 1 (AP).

Den svenska översättningen anpassad till svensk kontext är gjord av Maria Johansson Solter, överläkare och Charlotta Ingvoldstad Malmgren, genetisk vägledare, Centrum för sällsynta diagnoser, Klinisk genetik, Karolinska (2023).

Copyright © UniqUe 2019

Rare Chromosome Disorder Support Group. Välgörenhetsorganisationsnummer 1110661
Registrerad i England och Wales. Organisationsnummer 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

X-inaktivering

rarechromo.org

Vad är kromosomer?

Våra kroppar består av många olika typer av celler, varav de flesta innehåller kromosomer. Kromosomer består av DNA som bygger upp våra gener. De förekommer vanligtvis parvis, där en kromosom i varje kromosompar ärvt från varsin förälder. De flesta celler innehåller 23 kromosompar (totalt 46 kromosomer). Ägg- och spermieceller har dock en enda kopia av varje kromosom, så när de dessa celler smälter samman vid befruktningen går kromosomerna ihop parvis och blir totalt 46 stycken. Vi har vanligtvis 22 kromosompar (kallade autosomer), numrerade 1–22 ungefär i fallande storleksordning, och två könskromosomer, som bestämmer egenskaperna kopplade till det biologiska könet. Män har vanligtvis en X-kromosom och en Y-kromosom (XY), medan kvinnor vanligtvis har två X-kromosomer (XX).

Kromosomer kan inte urskiljas med blotta ögat, men om cellerna prepareras på ett visst sätt kan kromosomerna färgas och studeras i mikroskop. Den här bilden visar kromosomerna i en typisk manlig cell.



Kromosompar 1–22, X och Y (man)

Vad är X-inaktivering?

X-inaktivering är en naturlig process. I en cell är normalt endast en X-kromosom aktiv, övriga X-kromosomer inaktiveras. Den inaktiverade X-kromosomen har "tystats" genom att den bäddas in och förpackas i en tät struktur som gör att endast några få utvalda gener kan förbli aktiva. X-inaktivering beskrivs som en epigenetisk förändring, vilket betyder att förändringen inte sker i själva DNA-sekvensen, utan ändrar endast hur den packeteras.

Varför inaktiveras X-kromosomer?

Man tror att våra celler bara bör ha en enda aktiv X-kromosom. Så är det normalt hos pojkar och män eftersom de vanligtvis bara har en enda X-kromosom i varje cell. Flickor och kvinnor har dock vanligtvis två X-kromosomer, så en inaktiveras "automatiskt". Man tror att detta sker naturligt för att förhindra att för många X-kromosomgener blir aktiva. Det här innebär att de flesta människor, oavsett kön, har liknande aktivitet från gener som finns på X-kromosomen.

Vilken X-kromosom inaktiveras?

Valet av vilken X-kromosom som inaktiveras tros äga rum slumpmässigt mycket tidigt under embryoutvecklingen. Varje cell tros oberoende av andra celler inaktivera en kopia av X-kromosomen. Hos flickor och kvinnor kan det här vara antingen kopian som har förts vidare från pappan eller den från mamman. Detta innebär att en kvinna normalt har celler där en del av dem har en inaktiverad X-kromosom från mamman och en del en inaktiverad X-kromosom från pappan. När en specifik X-kromosom har inaktiverats i en cell antas den förbli inaktiv. När denna cell delar sig för att bilda fler celler i takt med att vi växer och utvecklas kommer alla nya celler som bildas från ursprungscellen också att ha samma X-kromosom inaktiverad. Kvinnor har således en mosaicism i sina vävnader avseende den aktiva/inaktiva X-kromosomen, men med en fördelning runt 50/50. Om så inte är fallet kallas detta skev-X-inaktivering, vilket kan påverka symptombilden i X-bundna sjukdomar hos kvinnor.

Vilken X-kromosom som inaktiveras i en cell spelar i vanliga fall ingen roll, såvida inte en av X-kromosomerna bär på en genförändring, även kallad variant, som kan påverka hälsa, tillväxt och utveckling (sådana symptomskapande/sjukdomsframkallande varianter kallas patogena).

Är X-inaktivering slumpmässig?

Pojkar och män har vanligtvis en enda X-kromosom som då har förts vidare från mamman. Den inaktiveras inte. Även om X-inaktivering oftast anses vara slumpmässig, verkar det inte alltid vara så. Om det vore en slumpmässig händelse skulle man kunna förvänta sig att hälften av alla flickor och kvinnor som ärvt en patogen X-kromosomvariant skulle drabbas. För de flesta (men inte alla) hittills upptäckta patogena X-kromosomvarianter (2019) identifieras dock färre flickor och kvinnor än väntat med symtom av samma svårighetsgrad som pojkar.

Det finns ett antal enkla (och några mer komplexa) teorier bakom icke-slumpmässig X-inaktivering. Det är möjligt att vissa varianter av X-kromosomer bär på en fysisk egenskap som ökar sannolikheten för att just de ska inaktiveras. Detta skulle leda till skev X-inaktivering av kromosomen med den varianten. En annan möjlighet är att celler som innehåller en viss X-kromosomvariant inte replikeras ordentligt (de kanske inte är särskilt bra på att göra kopior av sig själva allt eftersom cellerna delar sig när vi växer). Det skulle alltså kunna vara så att fler celler med den opåverkade X-kromosomen används för att bilda nya celler i våra kroppar.

Hur fungerar X-inaktivering?

På varje X-kromosom finns ett "kontrollcentrum" som bär på den information som krävs för X-inaktivering. Det här kallas för X-inaktiveringscentrum (XIC). Om XIC saknas (till följd av deletion) kommer kromosomen inte att inaktiveras. Om XIC flyttas (genom translokation) till en annan kromosom kan hela eller delar av den andra kromosomen (som XIC flyttats till) inaktiveras i stället. XIC innehåller fyra viktiga gener som är involverade i X-inaktivering. Dessa gener kodar inte för proteiner, utan för en produkt som liknar DNA och kallas RNA. Generna brukar benämnas *Xist*, *Tsix*, *Jpx* och *Ftx*. *Xist*-genen är den viktigaste. Den producerar Xist-RNA som bäddar in "den inaktiva X-kromosomen". Den inaktiva X-kromosomen modifieras också på andra sätt på molekylär nivå, så att tystandet av gener bibehålls.

Inaktiveras alla gener på "inaktiva" X?

Det är dock inte riktigt alla gener på den "inaktiverade" X-kromosomen som faktiskt inaktiveras utan flera gener undkommer inaktivering. Det har uppskattats att upp till en fjärdedel av generna på den inaktiva X-kromosomen kan undkomma detta. Det är också möjligt att olika antal gener undgår inaktivering i samma organ hos olika personer och att antalet gener som undgår inaktivering i olika vävnader eller organ kan variera.

En del gener som inte inaktiveras kan ha samma aktivitetsnivå som samma gen på den aktiva X-kromosomen, medan andra kan ha en lägre aktivitetsnivå.

Många av de gener som undgår inaktivering finns faktiskt också på Y-kromosomen. Dessa "matchande" områden på kromosom X och Y kallas för **pseudoautosomala regioner (PAR)**. Orsaken är att dessa gener behövs i två kopior hos både män och kvinnor, precis som andra gener i autosomala kromosomer (1–22). Andra gener som kan undgå inaktivering är spridda över hela kromosomen.

